

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato  
EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Ogni mL contiene 13,3 mg di bupivacaina in una dispersione di liposomi multivescicolari.

Ogni flaconcino da 10 mL di dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato contiene 133 mg di bupivacaina.

Ogni flaconcino da 20 mL di dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato contiene 266 mg di bupivacaina.

### Eccipiente(i) con effetti noti

- Ogni flaconcino da 10 mL contiene 21 mg di sodio.
- Ogni flaconcino da 20 mL contiene 42 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato.

Dispersione liposomiale acquosa di colore da bianco a biancastro.

La dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato ha un pH compreso tra 5.8 e 7.8 ed è isotonica (260 -330 mOsm/kg).

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

EXPAREL liposomal è indicato (vedere paragrafo 5.1):

- negli adulti come blocco del plesso brachiale o blocco del nervo femorale per il trattamento del dolore post-operatorio.
- negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 6 anni come blocco del campo per il trattamento del dolore post-operatorio somatico di ferite chirurgiche di piccole-medie dimensioni.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

EXPAREL liposomal deve essere somministrato in un contesto dove siano presenti personale addestrato e attrezzature appropriate per la rianimazione per trattare tempestivamente i pazienti che evidenziano tossicità cardiaca o neurologica.

### Posologia

La dose raccomandata di EXPAREL liposomal negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 6 anni si basa sui seguenti fattori:

- dimensioni del sito chirurgico

- volume necessario a coprire l'area
- fattori specifici relativi al paziente.

Non si deve superare il dosaggio massimo di 266 mg (20 mL di medicinale non diluito).

*Blocco del campo (infiltrazione attorno a ferite chirurgiche di piccole-medie dimensioni)*

- A pazienti sottoposti a bunionectomia sono stati somministrati in totale 106 mg (8 mL) di EXPAREL liposomal, con l'infiltrazione di 7 mL nei tessuti circostanti l'osteotomia e di 1 mL nel tessuto sottocutaneo.
- In pazienti sottoposti a emorroidectomia, un totale di 266 mg (20 mL) di EXPAREL liposomal è stato diluito con 10 mL di normale soluzione salina, per un totale di 30 mL divisi in sei aliquote da 5 mL iniettati con visualizzazione dello sfintere anale come il quadrante di un orologio e infiltrazione lenta di un'aliquota in ciascuno dei numeri pari per ottenere un blocco di campo.
- A pazienti pediatriche di età pari o superiore a 6 anni, EXPAREL liposomal deve essere somministrato a una dose di massimo 4 mg/kg (dose massima da non superare: 266 mg). EXPAREL liposomal può essere somministrato nello stato in cui si trova o espanso con normale soluzione salina (allo 0,9%) per aumentare il volume fino a una concentrazione finale di 0,89 mg/mL (ovvero 1:14 diluizione per volume). Il volume totale di espansione dipenderà dalla lunghezza dell'incisione. Alcuni esempi sono forniti al paragrafo 6.6.

*Blocco dei nervi periferici (femorale e plesso brachiale)*

- A pazienti sottoposti ad artroplastica totale del ginocchio (TKA) è stato somministrato un totale di 266 mg (20 mL) di EXPAREL liposomal per indurre il blocco del nervo femorale.
- In pazienti sottoposti a artroplastica totale della spalla o a riparazione della cuffia dei rotatori, un totale di 133 mg (10 mL) di EXPAREL liposomal è stato diluito con 10 mL di normale soluzione salina, per un volume totale di 20 mL, e somministrato per indurre il blocco del plesso brachiale.

Co-somministrazione con altri anestetici locali

Gli effetti tossici degli anestetici locali sono additivi e la loro co-somministrazione, tenendo in considerazione la dose dell'anestetico locale e il profilo farmacocinetico esteso di EXPAREL liposomal, impone cautela con monitoraggio degli effetti neurologici e cardiovascolari correlati alla tossicità sistemica degli anestetici locali. Vedere paragrafo 4.5.

EXPAREL liposomal è un preparato liposomiale e non deve essere usato in modo intercambiabile con altre formulazioni di bupivacaina. Bupivacaina cloridrato (formulazioni a rilascio immediato) ed EXPAREL liposomal possono essere somministrati in concomitanza nella stessa siringa purché il rapporto tra la dose in milligrammi della soluzione di bupivacaina ed EXPAREL liposomal non sia superiore a 1:2. Nella preparazione della miscela, la dose totale di bupivacaina usata (EXPAREL liposomal + bupivacaina HCl) non deve superare gli equivalenti di 400 mg di bupivacaina HCl negli adulti. Per maggiori informazioni vedere paragrafo 4.4.

Popolazioni speciali

*Pazienti anziani (età pari o superiore a 65 anni)*

Si deve usare cautela nella selezione della dose di EXPAREL liposomal nei pazienti anziani poiché è noto che bupivacaina viene escreta in misura significativa per via renale e il rischio di reazioni tossiche a bupivacaina può essere più elevato nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Non sono necessari aggiustamenti posologici, tuttavia non può essere esclusa una maggiore sensibilità di alcuni individui di età più avanzata (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Il rischio di caduta per le persone anziane può aumentare.

#### *Compromissione renale*

È noto che bupivacaina o i suoi metaboliti vengono escreti in misura significativa per via renale, e il rischio di reazioni tossiche può essere più elevato nei pazienti con funzionalità renale compromessa. Quando si effettua la selezione della dose di EXPAREL liposomal, si deve considerare la compromissione della funzionalità renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Bupivacaina viene metabolizzata per via epatica. Non sono necessari aggiustamenti posologici nei pazienti con compromissione epatica di grado lieve (punteggio di Child-Pugh 5-6) o moderato (punteggio di Child-Pugh 7-9). I dati sono insufficienti per raccomandare l'uso di EXPAREL liposomal in pazienti con compromissione epatica severa (punteggio di Child-Pugh  $\geq 10$ ) (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

EXPAREL liposomal può essere somministrato a pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni a una dose di 4 mg/kg (dose massima da non superare: 266 mg) per l'utilizzo come blocco del campo mediante dose singola nel trattamento del dolore post-operatorio somatico di ferite chirurgiche di piccole-medie dimensioni.

La sicurezza e l'efficacia di EXPAREL liposomal non sono state ancora stabilite per la somministrazione come blocco del campo in bambini di età compresa tra 1 anno e meno di 6 anni, né come blocco del nervo in bambini di età compresa tra 1 anno e meno di 18 anni. Non ci sono dati disponibili.

EXPAREL liposomal non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 1 anno poiché i neonati e i bambini piccoli hanno una ridotta capacità di metabolizzare gli anestetici a causa di un sistema epatico immaturo.

#### Modo di somministrazione

EXPAREL liposomal è destinato esclusivamente all'infiltrazione o all'uso perineurale.

EXPAREL liposomal è destinato esclusivamente alla somministrazione in dose singola.

EXPAREL liposomal deve essere iniettato lentamente (generalmente 1-2 mL per iniezione) aspirando frequentemente, quando clinicamente appropriato, per verificare che non sia presente sangue e minimizzare il rischio di un'accidentale iniezione intravascolare.

EXPAREL liposomal deve essere somministrato con un ago del diametro di 25 gauge o superiore, per mantenere l'integrità strutturale delle particelle liposomiali di bupivacaina.

Per le istruzioni sulla preparazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

### **4.3 Controindicazioni**

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità a medicinali anestetici locali di tipo amidico.
- Anestesia ostetrica con blocco paracervicale a causa del rischio di bradicardia o morte fetale.
- Somministrazione intravascolare.
- Somministrazione intra-articolare (vedere paragrafo 4.4).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

L'efficacia e la sicurezza negli interventi di chirurgia addominale, vascolare e toracica maggiore non sono state stabilite.

##### Tossicità sistemica da anestetico locale (LAST)

Poiché sussiste un potenziale rischio di gravi reazioni avverse potenzialmente fatali associate alla somministrazione di bupivacaina, qualunque prodotto contenente bupivacaina deve essere somministrato in un contesto dove siano presenti personale addestrato e apparecchiature per il trattamento tempestivo dei pazienti che evidenziano tossicità neurologica o cardiaca.

Dopo l'iniezione di bupivacaina occorre un monitoraggio attento e costante dei parametri vitali cardiovascolari e respiratori (adeguatezza della ventilazione) e dello stato di coscienza del paziente. Irrequietezza, ansia, eloquio incoerente, stordimento mentale, intorpidimento e formicolio delle labbra e della bocca, gusto metallico, tinnito, capogiri, visione annebbiata, tremori, contrazioni, depressione o sonnolenza possono essere segni premonitori precoci di tossicità del sistema nervoso centrale.

Le concentrazioni ematiche tossiche da anestetico locale deprimono la conduttività e l'eccitabilità cardiaca, il che può causare blocco atrioventricolare, aritmia ventricolare e arresto cardiaco con potenziale esito fatale. Inoltre, le concentrazioni ematiche tossiche da anestetico locale deprimono la contrattilità miocardica e causano vasodilatazione periferica con riduzione della gittata cardiaca e della pressione arteriosa.

Emergenze acute dovute a tossicità neurologica o cardiovascolare da anestetico locale sono generalmente correlate ad alte concentrazioni plasmatiche osservate durante l'uso terapeutico di anestetici locali o sono dovute a un'involontaria iniezione intravascolare della soluzione di anestetico locale (vedere paragrafi 4.3 e 4.9).

L'iniezione di dosi multiple di bupivacaina e altri prodotti contenenti ammidi può causare aumenti significativi delle concentrazioni plasmatiche a ogni somministrazione ripetuta, a causa di un lento accumulo del principio attivo o dei suoi metaboliti o della lenta degradazione metabolica. La tolleranza ad alte concentrazioni ematiche varia in funzione dello stato del paziente.

Potenziati casi di LAST sono stati osservati nel contesto post-marketing. Benché la maggioranza dei casi per i quali era stato registrato il tempo all'esordio sia stata osservata a meno di 1 ora dalla somministrazione di EXPAREL liposomal, è stato riferito un piccolo numero di casi con tempo all'esordio superiore a 24 ore. Con EXPAREL liposomal non sono emerse correlazioni tra i casi di LAST potenziale e la procedura chirurgica o la via di somministrazione, ma la somministrazione ripetuta di EXPAREL liposomal, il sovradosaggio o l'uso concomitante con altri anestetici locali possono aumentare il rischio di LAST (vedere paragrafo 4.5).

##### Effetti neurologici

Le reazioni del sistema nervoso centrale sono caratterizzate da eccitazione e/o depressione. Possono manifestarsi irrequietezza, ansia, capogiri, tinnito, visione annebbiata o tremori, con possibile evoluzione in convulsioni. Tuttavia, l'eccitazione può essere transitoria o assente; la depressione rappresenta la prima manifestazione di una reazione avversa, cui può seguire rapidamente sonnolenza con passaggio a stato di incoscienza e arresto respiratorio. Altri effetti a carico del sistema nervoso centrale possono includere nausea, vomito, brividi e costrizione delle pupille. L'incidenza di convulsioni associate all'uso di anestetici locali varia in funzione della procedura usata e della dose totale somministrata.

Gli effetti neurologici a seguito di un blocco del campo possono includere anestesia persistente, parestesie, debolezza e paralisi, e in tutti questi casi il recupero può essere lento, incompleto o nullo.

### Compromissione della funzione cardiovascolare

Bupivacaina deve essere usata con cautela anche in pazienti con funzione cardiovascolare compromessa poiché la loro capacità di compensare le modificazioni funzionali associate al prolungamento della conduzione atrioventricolare indotto da questi medicinali può essere ridotta.

### Compromissione epatica

Bupivacaina è metabolizzata per via epatica, pertanto va usata con cautela in pazienti con patologia epatica. I pazienti con grave patologia epatica sono ad aumentato rischio di sviluppare concentrazioni plasmatiche tossiche poiché non sono in grado di metabolizzare normalmente gli anestetici locali. Nei soggetti con patologia epatica da moderata a severa si deve considerare un più stretto monitoraggio per l'insorgenza di tossicità sistemica da anestetico locale (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

### Compromissione renale

Bupivacaina viene escreta immodificata nelle urine solo per il 6%. È noto che i metaboliti di bupivacaina sono ampiamente escreti per via renale. L'escrezione urinaria è influenzata dalla perfusione urinaria e da fattori che incidono sul pH urinario. L'acidificazione delle urine accelera l'eliminazione renale degli anestetici locali. Diversi parametri farmacocinetici degli anestetici locali possono venire significativamente alterati dalla presenza di malattia renale, da fattori che incidono sul pH urinario e dal flusso sanguigno renale. Pertanto, il rischio di reazioni tossiche a questo medicinale può essere maggiore in pazienti con funzionalità renale compromessa.

### Reazioni allergiche

In rari casi possono verificarsi reazioni di tipo allergico a causa di ipersensibilità all'anestetico locale o ad altri ingredienti della formulazione. Queste reazioni sono caratterizzate da segni quali orticaria, prurito, eritema, edema angioneurotico (incluso edema laringeo), tachicardia, starnuti, nausea, vomito, capogiri, sincope, sudorazione eccessiva, temperatura elevata e potenzialmente sintomi simil-anafilattoidi (inclusa grave ipotensione). È stata riferita sensibilità crociata tra le sostanze appartenenti alla classe degli anestetici locali di tipo ammidico. I sintomi allergici devono essere trattati in maniera sintomatica.

### Condrolisi

Le infusioni intra-articolari di anestetici locali, incluso EXPAREL liposomal, a seguito di procedure artroscopiche e altre procedure chirurgiche sono controindicate (vedere paragrafo 4.3). In pazienti che ricevono tali infusioni è stata segnalata condrolisi nel post-marketing.

### Metaemoglobinemia

Casi di metaemoglobinemia sono stati segnalati in associazione all'uso di anestetici locali. Benché tutti i pazienti siano a rischio di metaemoglobinemia, i bambini di età inferiore a 6 mesi e i pazienti con carenza di glucosio-6-fosfato deidrogenasi, metaemoglobinemia congenita o idiopatica, compromissione cardiaca o polmonare o esposizione concomitante ad agenti ossidanti o ai loro metaboliti (vedere paragrafo 4.5) sono più suscettibili allo sviluppo di manifestazioni cliniche della condizione. Se in questi pazienti si devono usare anestetici locali, si raccomanda un attento monitoraggio dei sintomi e dei segni di metaemoglobinemia.

Segni e sintomi di metaemoglobinemia possono manifestarsi immediatamente o con un ritardo di alcune ore rispetto all'esposizione e sono caratterizzati da un'alterazione del colore della pelle in cianosi e da una colorazione anomala del sangue. È possibile che i livelli di metaemoglobina continuino ad aumentare; pertanto, è necessario un trattamento immediato per evitare reazioni avverse più gravi a carico del sistema nervoso centrale e dell'apparato cardiovascolare, incluse crisi epilettiche, coma, aritmie e morte. Occorre interrompere bupivacaina così come qualsiasi altro medicinale ossidante. A seconda della severità dei sintomi, i pazienti possono rispondere a cure di supporto (ad es.

ossigenoterapia, idratazione). Per i sintomi più severi possono essere necessari un trattamento con blu di metilene, una trasfusione sostitutiva o ossigeno iperbarico.

#### Avvertenze e precauzioni specifiche per EXPAREL liposomal

Formulazioni diverse di bupivacaina non sono bioequivalenti, anche se il dosaggio in milligrammi è identico. Pertanto, non è possibile effettuare la conversione del dosaggio da qualsiasi altra formulazione di bupivacaina a EXPAREL liposomal e viceversa. Non si devono effettuare sostituzioni con altri prodotti contenenti bupivacaina.

Si consiglia cautela nella somministrazione concomitante di EXPAREL liposomal e bupivacaina HCl, soprattutto in aree ad alta vascolarizzazione dove si prevede un più elevato assorbimento sistemico. La miscelazione di EXPAREL con altri anestetici locali non è stata studiata nei bambini e non è raccomandata.

L'uso di EXPAREL liposomal seguito da altre formulazioni di bupivacaina non è stato valutato negli studi clinici. Tuttavia, in base alla situazione clinica, è possibile somministrare bupivacaina cloridrato, tenendo conto dei profili farmacocinetici (PK) rilevanti e delle considerazioni sui singoli pazienti. Come per tutti gli anestetici locali, i medici devono valutare il rischio di tossicità sistemica da anestetico locale in base alla dose totale rispetto al tempo di somministrazione.

EXPAREL liposomal non è stato valutato per i seguenti usi e non è pertanto raccomandato per questi tipi di analgesia o queste vie di somministrazione:

- epidurale
- intratecale

EXPAREL liposomal non è raccomandato per l'uso come blocco del nervo femorale se la mobilizzazione e la deambulazione precoce fanno parte del piano di recupero del paziente (vedere paragrafo 4.7). Con l'uso di EXPAREL liposomal può verificarsi perdita sensoriale e/o motoria, tuttavia è temporanea e il grado di perdita e la durata variano a seconda della sede di iniezione e del dosaggio somministrato. Come osservato negli studi clinici, qualsiasi perdita sensoriale e/o motoria a carattere transitorio può durare fino a 5 giorni.

#### Eccipienti con effetti noti

##### *Sodio*

Questo medicinale contiene 21 mg di sodio per flaconcino da 10 mL e 42 mg di sodio per flaconcino da 20 mL, equivalenti rispettivamente all'1,1% e al 2,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Uso di EXPAREL liposomal con altri anestetici locali

Ai fini dell'aggiunta di anestetici locali somministrati entro 96 ore dalla somministrazione di EXPAREL liposomal si deve considerare l'esposizione totale a bupivacaina.

EXPAREL liposomal deve essere usato con cautela in pazienti in terapia con altri anestetici locali o principi attivi strutturalmente correlati ad anestetici locali di tipo amidico, ad es. determinati antiaritmici, come lidocaina e mexiletina, in quanto gli effetti di tossicità sistemica sono additivi.

#### *Altri prodotti a base di bupivacaina*

L'impatto sulle proprietà farmacocinetiche e/o fisico-chimiche di EXPAREL liposomal quando co-somministrato con bupivacaina HCl dipende dalla concentrazione. Pertanto, è possibile somministrare bupivacaina HCl in concomitanza nella stessa siringa purché il rapporto tra la dose in milligrammi della soluzione di bupivacaina HCl ed EXPAREL liposomal non sia superiore a 1:2. La quantità totale di bupivacaina HCl ed EXPAREL liposomal in co-somministrazione non deve superare gli equivalenti di 400 mg di bupivacaina HCl negli adulti (vedere paragrafi 4.4 e 6.6).

#### *Anestetici locali non a base di bupivacaina*

EXPAREL liposomal deve essere miscelato solo con bupivacaina poiché è stato dimostrato che la miscelazione con lidocaina, ropivacaina o mepivacaina causa un rilascio immediato di bupivacaina dai liposomi multivescicolari del sistema di rilascio del farmaco. Quando EXPAREL liposomal viene miscelato con lidocaina, la lidocaina si lega ai liposomi, con spiazzamento e rilascio immediato di bupivacaina. Questo spiazzamento può essere evitato somministrando EXPAREL liposomal almeno 20 minuti dopo la somministrazione di lidocaina. Non ci sono dati a supporto della somministrazione di altri anestetici locali prima di EXPAREL liposomal.

#### Medicinali ossidanti

I pazienti cui vengono somministrati anestetici locali possono essere ad aumentato rischio di sviluppare metaemoglobinemia quando esposti contemporaneamente ai seguenti medicinali ossidanti:

- nitrati/nitriti – nitroglicerina, nitroprussiato, ossido di azoto, ossido di diazoto
- anestetici locali – benzocaina, lidocaina, bupivacaina, mepivacaina, tetracaina, prilocaina, procaina, articaína, ropivacaina
- medicinali antineoplastici – ciclofosfamida, flutamida, rasburicase, isofamida, idrossiurea
- antibiotici – dapsona, sulfonamidi, nitrofurantoina, acido para-aminosalicilico
- antimalarici – cloroquina, primachina
- anticonvulsanti – fenitoina, acido valproico, fenobarbital
- altri medicinali – acetaminofene, metoclopramide, sulfamidici (ad es. sulfasalazina), chinina.

#### Altri medicinali

Quando si applica un antisettico topico come iodopovidone, si deve lasciare asciugare la sede prima di somministrare EXPAREL liposomal. EXPAREL liposomal non deve entrare a contatto con antisettici come iodopovidone in soluzione (vedere anche paragrafo 6.2).

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di bupivacaina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). EXPAREL liposomal non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

#### Allattamento

Bupivacaina e il suo metabolita, pipercoloxilidina, sono presenti nel latte materno umano a bassi livelli. Non sono disponibili informazioni sugli effetti del medicinale nel neonato allattato al seno o sugli effetti del medicinale sulla produzione di latte. A causa del potenziale di reazioni avverse gravi nei neonati allattati al seno, si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con EXPAREL liposomal tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

## Fertilità

Non ci sono dati clinici disponibili sugli effetti di EXPAREL liposomal sulla fertilità.

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Bupivacaina potrebbe compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere informati anticipatamente che la dispersione liposomiale contenente bupivacaina può causare una perdita temporanea della sensibilità o della funzione motoria. La potenziale perdita sensoriale e/o motoria con EXPAREL liposomal ha carattere transitorio e varia in grado e durata a seconda della sede di iniezione, della via di somministrazione (blocco del campo o del nervo) e della dose somministrata e può mantenersi per un periodo fino a 5 giorni come osservato negli studi clinici.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ( $\geq 5\%$ ) associate a EXPAREL liposomal nell'ambito degli studi clinici sono state disgeusia (6,0%) e ipoestesia orale (6,5%).

Le reazioni avverse gravi più importanti associate a EXPAREL liposomal sono state reazioni tossiche sistemiche. Le reazioni tossiche sistemiche si manifestano solitamente poco dopo la somministrazione di bupivacaina, ma in alcuni casi possono avere insorgenza ritardata. Una tossicità severa a livello del sistema nervoso centrale dovuta a EXPAREL liposomal può causare convulsioni ( $< 0,001\%$  dai dati post-marketing). Una tossicità cardiaca severa dovuta a EXPAREL liposomal può causare aritmie severe (0,7% negli studi clinici), ipotensione severa (0,7% negli studi clinici) e/o arresto cardiaco ( $< 0,001\%$  dai dati post-marketing).

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse negli adulti

Le reazioni avverse associate a EXPAREL liposomal negli adulti emerse dagli studi clinici e osservate nell'ambito della sorveglianza post-marketing sono presentate di seguito, nella Tabella 1, in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) e molto raro ( $< 1/10\ 000$ ) e frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 1** Tabella delle reazioni avverse al farmaco (ADR) negli adulti

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Reazioni avverse al farmaco
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Raro	Stato confusionale, ansia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Disgeusia
	Non comune	Disfunzione motoria, perdita sensoriale, capogiri, sonnolenza, ipoestesia, sensazione di bruciore, cefalea
	Raro	Sincope, monoplegia, presincope, letargia
	Non nota	Crisi convulsiva, paralisi
Patologie dell'occhio	Raro	Compromissione della visione, visione annebbiata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Raro	Diplacusia
Patologie cardiache	Non comune	Bradycardia, tachicardia
	Raro	Fibrillazione atriale, tachiaritmia, tachicardia sinusale
	Non nota	Arresto cardiaco
Patologie vascolari	Non comune	Ipotensione
	Raro	Ipertensione, rossore

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse al farmaco</b>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Apnea, ipossia, atelettasia, dispnea, dolore orofaringeo
Patologie gastrointestinali	Comune	Vomito, stipsi, ipoestesia orale, nausea
	Raro	Ematochezia, disfagia, distensione addominale, fastidio addominale, dolore addominale superiore, diarrea, ipersecrezione salivare, bocca secca, dispepsia, prurito orale, parestesia orale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Orticaria, prurito generalizzato, prurito, irritazione cutanea
	Raro	Eruzione da farmaci, iperidrosi, eritema, eruzione cutanea, alterazione del colore delle unghie
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Mobilità ridotta, debolezza muscolare, spasmi muscolari, contrazioni muscolari, artralgia
	Raro	Tumefazione articolare, dolore all'inguine, rigidità articolare, dolore toracico muscoloscheletrico, dolore a un arto
Patologie renali e urinarie	Non nota	Ritenzione urinaria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune	Piressia
	Raro	Tumefazione periferica, dolore toracico non cardiaco, brividi, sensazione di caldo, dolore in sede di iniezione, dolore
	Non nota	Mancanza di efficacia
Esami diagnostici	Non comune	Creatinina ematica aumentata, alanina aminotransferasi aumentata, aspartato aminotransferasi aumentata
	Raro	Sopraslivellamento del segmento ST dell'elettrocardiogramma, enzimi epatici aumentati, conta dei leucociti aumentata
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Non comune	Contusione, edema post-procedurale, cadute
	Raro	Lesione muscolare, seroma, complicazione di ferita, eritema in sede di incisione, dolore procedurale
	Non nota	Tossicità sistemica da anestetico locale (LAST)

#### Elenco tabulato delle reazioni avverse nella popolazione pediatrica

Le reazioni avverse associate a EXPAREL liposomal nei pazienti pediatrici emerse dagli studi clinici e osservate nell'ambito della sorveglianza post-marketing sono presentate di seguito, nella Tabella 2, in base alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA e per frequenza. Le frequenze sono definite come molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) e molto raro ( $< 1/10\ 000$ ) e frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ogni gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

**Tabella 2** Tabella delle reazioni avverse al farmaco (ADR) nei bambini

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse al farmaco</b>
Patologie del sistema emolinfopoietico	Molto comune	Anemia
Disturbi del sistema immunitario	Comune	Ipersensibilità
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Ipoestesia, parestesia, sensazione di bruciore, capogiro, disgeusia e sincope
	Non nota	Sonnolenza
Patologie dell'occhio	Comune	Compromissione della visione, visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Comune	Ipoacusia
Patologie cardiache	Molto comune	Tachicardia
	Comune	Bradicardia

<b>Classificazione per sistemi e organi</b>	<b>Frequenza</b>	<b>Reazioni avverse al farmaco</b>
Patologie vascolari	Molto comune	Ipotensione
	Comune	Iperensione
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Comune	Dispnea, tachipnea
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Vomito, stipsi, nausea
	Common	Dolore addominale, diarrea, ipoestesia orale, dispepsia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Molto comune	Prurito
	Comune	Eruzione cutanea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Contrazione muscolare
	Comune	Dolore toracico muscolo-scheletrico, dolore a un arto, debolezza muscolare, spasmi muscolari
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Dolore toracico, ipertensione
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Comune	Risveglio ritardato dall'anestesia, sieroma, caduta
	Non nota	Tossicità sistemica da anestetico locale (LAST)

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

### Presentazione clinica

Sono giunte rare segnalazioni di sovradosaggio con EXPAREL liposomal da solo o in associazione a un altro anestetico locale. Per effetto di concentrazioni ematiche elevate di anestetici locali possono verificarsi reazioni tossiche sistemiche, che interessano principalmente il sistema nervoso centrale e l'apparato cardiovascolare. Circa il 30% dei casi di sovradosaggio è stato associato a reazioni avverse.

Segni e sintomi di sovradosaggio possono includere sintomi a carico del SNC (parestesia periorale, capogiri, disartria, confusione, ottundimento mentale, disturbi sensoriali e visivi e anche progredire a convulsioni) ed effetti cardiovascolari (che variano da ipertensione e tachicardia a depressione del miocardio, ipotensione, bradicardia e asistole).

### Gestione del sovradosaggio da anestetico locale

Al primo segno di sovradosaggio da anestetico locale deve essere somministrato ossigeno.

La prima fase nella gestione delle convulsioni, così come in condizioni di ipoventilazione o durante un'apnea, consiste nel porre attenzione immediata al mantenimento della pervietà delle vie aeree e alla ventilazione assistita o controllata con ossigeno e un sistema di erogazione in grado di fornire un'immediata pressione positiva delle vie aeree tramite maschera. Non appena sono istituite queste misure di ventilazione, si deve valutare l'adeguatezza della circolazione, tenendo presente che i medicinali usati per trattare le convulsioni causano talvolta depressione della circolazione quando somministrati per via endovenosa. Qualora le convulsioni dovessero persistere nonostante un adeguato supporto respiratorio, e se lo stato della circolazione lo consente, è possibile somministrare un barbiturico ad azione ultrarapida (come tiopentale o tiamilale) o una benzodiazepina (come diazepam) per via endovenosa in piccoli incrementi. Il trattamento di supporto della depressione circolatoria può richiedere la somministrazione di fluidi per via endovenosa e, quando appropriato, di un vasopressore in base alla situazione clinica (come efedrina per aumentare la forza di contrazione miocardica).

Se non trattate immediatamente, sia le convulsioni che la depressione cardiovascolare possono causare ipossia, acidosi, bradicardia, disritmie e arresto cardiaco. In caso di arresto cardiaco, è necessario adottare misure standard di rianimazione cardiopolmonare.

L'intubazione endotracheale con medicinali può essere indicata dopo un'iniziale somministrazione di ossigeno tramite maschera, qualora si incontrino difficoltà a mantenere pervia una via aerea o qualora sia indicato un supporto ventilatorio (assistito o controllato) prolungato.

In contesto post-marketing è stata usata un'emulsione lipidica per trattare alcuni casi di sovradosaggio.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: anestetici, ammidici, codice ATC: N01BB01

#### Meccanismo d'azione

Bupivacaina è chimicamente e farmacologicamente correlata agli anestetici locali di tipo ammidico. È un omologo di mepivacaina ed è chimicamente correlata a lidocaina.

Gli anestetici locali bloccano la generazione e la conduzione degli impulsi nervosi presumibilmente aumentando la soglia di eccitazione elettrica nel nervo, rallentando la propagazione dell'impulso nervoso e riducendo la velocità di aumento del potenziale di azione.

#### Effetti farmacodinamici

L'assorbimento sistemico degli anestetici locali produce effetti sull'apparato cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale. A concentrazioni ematiche raggiunte con dosi terapeutiche normali e per la normale via di somministrazione, le variazioni in termini di conduzione cardiaca, eccitabilità, refrattarietà, contrattilità e resistenza vascolare periferica sono minime. Tuttavia, le concentrazioni ematiche tossiche da anestetico locale deprimono la conduttività e l'eccitabilità cardiaca, il che può causare blocco atrioventricolare, aritmie ventricolari e arresto cardiaco con potenziale esito fatale. Inoltre, le concentrazioni ematiche tossiche da anestetico locale deprimono la contrattilità miocardica e causano vasodilatazione periferica con riduzione della gittata cardiaca e della pressione arteriosa.

I livelli plasmatici di bupivacaina associati a tossicità possono variare. Benché sia stato segnalato che concentrazioni comprese tra 2.000 e 4.000 ng/mL provocano sintomi di tossicità da bupivacaina soggettivi precoci a carico del SNC, sono stati riferiti sintomi di tossicità già a bassi livelli come 800 ng/mL.

#### Efficacia e sicurezza clinica

##### *Studi clinici che hanno confermato l'efficacia*

L'efficacia di EXPAREL liposomal è stata valutata in quattro studi controllati in doppio cieco che hanno coinvolto 703 pazienti con dolore acuto da moderato a severo (intensità del dolore  $\geq 4$  su una scala da 0 a 10). Il dolore acuto è stato valutato per 24 ore dopo bunionectomia, 48 ore dopo artroplastica totale della spalla/riparazione della cuffia dei rotatori e 72 ore dopo emorroidectomia e artroplastica totale del ginocchio. Dei 703 pazienti, 352 hanno ricevuto il trattamento con EXPAREL liposomal, 351 hanno ricevuto placebo. I pazienti erano di sesso appropriato per il tipo di chirurgia (rapporto uomini/donne 329/374), avevano un'età media di 53,4 anni (range 18-88 anni [il 23,2% (n = 163) aveva un'età  $\geq 65$  anni e il 6,3% (n = 44) aveva  $\geq 75$  anni (pazienti anziani)]), l'IMC era di 27,9 kg/m<sup>2</sup> (range 18,7-43,9), la razza era prevalentemente caucasica (82,9%). L'endpoint primario per tutti gli studi clinici era costituito dall'area sotto la curva (AUC) del punteggio relativo all'intensità del dolore. In tutti gli studi era disponibile una terapia analgesica di emergenza, adattata al tipo di chirurgia e alla pratica clinica al momento della conduzione dello studio.

**Tabella 3 Riepilogo dei principali risultati degli endpoint relativi al dolore negli studi di fase 3**

Studio / Tipo di chirurgia	Dose di EXPAREL liposomal (n) / Controllo (n)	Endpoint primario	Differenza di trattamento (IC 95%)	Valore di P <sup>a</sup>
<b>Riepilogo dei principali risultati degli endpoint relativi al dolore negli studi di analgesia locale</b>				
Blocco del campo / Emorroidectomia	266 mg (94) / Placebo (93)	AUC NRS-R <sub>0-72</sub>	-61 (-90, -31)	<0,0001
Blocco del campo / Bunionectomia	106 mg (97) / Placebo (96)	AUC NRS-R <sub>0-24</sub>	-22 (-35, -10)	0,0005
<b>Riepilogo dei principali risultati degli endpoint relativi al dolore negli studi di analgesia regionale</b>				
Blocco del nervo femorale / TKA <sup>b</sup>	266 mg (92) / Placebo (91)	AUC NRS-R <sub>0-72</sub>	-96,5 (-144, -49)	<0,0001
Blocco del plesso brachiale / TSA/RCR	133 mg (69) / Placebo (71)	AUC VAS <sub>0-48</sub>	-118 (-151, -84)	<0,0001

<sup>a</sup>: valore di p per la non-inferiorità; <sup>b</sup>: Lo studio su TKA è stato uno studio combinato di Fase 2 (Parte 1) e di Fase 3 (Parte 2); in questa sede vengono riportati solo i risultati di fase 3.

AUC: area sotto la curva; NRS-R: scala di valutazione numerica a riposo; TKA: artroplastica totale del ginocchio;; VAS: scala analogica-visiva; TSA: artroplastica totale della spalla; RCR: riparazione della cuffia dei rotatori; (n): numero di soggetti.

**Tabella 4 Riepilogo dei principali risultati degli endpoint relativi agli oppioidi negli studi di fase 3**

Tipo di blocco / Tipo di chirurgia	Dose di EXPAREL liposomal / Controllo	Uso di terapia con oppioidi di emergenza	Soggetti senza oppioidi
<b>Riepilogo dei principali risultati degli endpoint relativi agli oppioidi negli studi di analgesia locale</b>			
Blocco del campo / Emorroidectomia	266 mg / Placebo	Media LS geometrica: 9,9 vs 18,2 MME  (riduzione del 45% del rapporto della media LS geometrica su 72 ore; p=0,0006)	Senza oppioidi per 72 ore:  (26/94) nel braccio EXPAREL liposomal vs (9/93) nel braccio placebo (p=0,0007)
Blocco del campo / Bunionectomia	106 mg / Placebo	Media LS: 3,8 vs 4,7 compresse  (riduzione del 19% del numero medio di compresse di Percocet (5 mg di ossicodone / 325 mg di paracetamolo) usate nell'arco di 24 ore; p=0,0077)	Senza oppioidi per 24 ore:  (7/97) nel braccio EXPAREL liposomal vs (1/96) nel braccio placebo (p=0,040)
<b>Riepilogo dei principali risultati degli endpoint relativi agli oppioidi negli studi di analgesia regionale</b>			
Blocco del nervo femorale <sup>a</sup> / TKA	266 mg / Placebo	Media LS geometrica: 93,2 vs 122,1 MME  (riduzione del 26% del rapporto della media LS geometrica su 72 ore; p=0,0016)	N. di soggetti senza oppioidi a 72 ore in uno dei due gruppi
Blocco del plesso brachiale / TSA/RCR	133 mg / Placebo	Media LS: 25,0 vs 109,7 MME  (riduzione del 77% del rapporto della media LS)	Senza oppioidi a 48 ore:  (9/69) nel braccio EXPAREL liposomal

<b>Tipo di blocco / Tipo di chirurgia</b>	<b>Dose di EXPAREL liposomal / Controllo</b>	<b>Uso di terapia con oppioidi di emergenza</b>	<b>Soggetti senza oppioidi</b>
		geometrica su 48 ore; p<0,0001)	vs (1/71) nel braccio placebo (p=0,008)

<sup>a</sup>: Lo studio su TKA è stato uno studio combinato di fase 2 (Parte 1) e di fase 3 (Parte 2).

TKA: artroplastica totale del ginocchio; TSA: artroplastica totale della spalla; RCR: riparazione della cuffia dei rotatori; MME: metodi dei momenti; LS: minimi quadrati.

Dei 1645 pazienti inclusi negli studi clinici sul blocco del campo e sul blocco dei nervi periferici con EXPAREL liposomal, 469 pazienti avevano un'età pari o superiore a 65 anni e 122 pazienti avevano un'età pari o superiore a 75 anni.

L'Agencia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con EXPAREL liposomal in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per l'analgesia post-chirurgica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

La sicurezza e la farmacocinetica di EXPAREL usato come blocco del campo in pazienti pediatriche di età pari o superiore a 6 anni è avvalorata dai dati dello studio 319, uno studio di fase 3, in aperto e multicentrico volto a valutare EXPAREL somministrato mediante infiltrazione in soggetti pediatriche di età compresa tra 12 anni e meno di 17 anni sottoposti a intervento chirurgico spinale (Gruppo 1, n = 61) e in soggetti pediatriche di età compresa tra 6 anni e meno di 12 anni sottoposti a intervento chirurgico spinale o cardiaco (Gruppo 2, n = 34). Nel Gruppo 1 i soggetti sono stati randomizzati in rapporto 1:1 al trattamento con una dose singola di EXPAREL 4 mg/kg (dose massima di 266 mg) o bupivacaina HCl 2 mg/kg (dose massima di 175 mg). Nel Gruppo 2 tutti i soggetti hanno ricevuto una dose singola di EXPAREL 4 mg/kg (dose massima di 266 mg). L'obiettivo primario dello studio era valutare la farmacocinetica di EXPAREL in bambini di età pari o superiore a 6 anni.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

EXPAREL liposomal è bupivacaina incapsulata nel sistema a rilascio controllato di farmaco con liposomi multivescicolari. Con la somministrazione, bupivacaina viene rilasciata lentamente dai liposomi per un periodo di tempo prolungato.

### Assorbimento

La somministrazione di EXPAREL liposomal determina livelli plasmatici sistemici di bupivacaina rilevabili per 96 ore dopo infiltrazione locale e per 120 ore dopo blocco del nervo. In generale, i blocchi dei nervi periferici hanno evidenziato livelli plasmatici sistemici di bupivacaina per un periodo superiore rispetto all'infiltrazione locale. I livelli plasmatici sistemici di bupivacaina dopo somministrazione di EXPAREL liposomal non sono correlati con l'efficacia locale. Il tasso di assorbimento sistemico di bupivacaina dipende dalla dose totale di medicinale somministrata, dalla via di somministrazione e dalla vascolarità della sede di somministrazione.

Nella Tabella 5 e nella Tabella 6 sono riportate rispettivamente le statistiche descrittive dei parametri farmacocinetici di dosi rappresentative di EXPAREL liposomal nel blocco del campo e nel blocco dei nervi periferici negli adulti.

**Tabella 5 Riepilogo dei parametri farmacocinetici per bupivacaina dopo somministrazione di singole dosi di EXPAREL liposomal tramite blocco del campo negli adulti**

<b>Parametri</b>	<b>Somministrazione nel sito chirurgico</b>	
	<b>Bunionectomia 106 mg (8 mL)</b>	<b>Emorroidectomia 266 mg (20 mL)</b>
	<b>(N = 26)</b>	<b>(N = 25)</b>
$C_{max}$ (ng/mL)	166 (92,7)	867 (353)
$T_{max}$ (h)	2 (0,5-24)	0,5 (0,25-36)
$AUC_{(0-t)}$ (h•ng/mL)	5864 (2038)	16.867 (7868)
$AUC_{(inf)}$ (h•ng/mL)	7105 (2283)	18.289 (7569)
$t_{1/2}$ (h)	34 (17)	24 (39)

$AUC_{0-t}$  = area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo dal tempo 0 al tempo dell'ultima concentrazione quantificabile;  $AUC_{inf}$  = area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo dal tempo 0 estrapolata all'infinito;  $C_{max}$  = concentrazione plasmatica massima;  $T_{max}$  = tempo per raggiungere la  $C_{max}$ ;  $t_{1/2}$  = emivita di eliminazione terminale apparente.

**Tabella 6 Riepilogo dei parametri farmacocinetici per bupivacaina dopo somministrazione di singole dosi di EXPAREL liposomal tramite blocco del nervo periferico negli adulti**

<b>Parametri</b>	<b>Blocco del nervo periferico (chirurgia)</b>			
	<b>Blocco del nervo femorale (artroplastica totale del ginocchio)</b>		<b>Blocco del plesso brachiale (artroplastica totale della spalla)</b>	
	<b>133 mg (10 mL)</b>	<b>266 mg (20 mL)</b>	<b>133 mg (10 mL)</b>	<b>266 mg (20 mL)</b>
	<b>(N = 19)</b>	<b>(N = 21)</b>	<b>(N = 32)</b>	<b>(N = 32)</b>
$C_{max}$ (ng/mL)	282 (127)	577 (289)	209.35 (121)	460.93 (188)
$T_{max}$ (h)	72	72	48	49
$AUC_{(0-t)}$ (h•ng/mL)	11.878 (7.870)	22.099 (11.137)	11426,28 (7855)	28669,07 (13205)
$AUC_{(inf)}$ (h•ng/mL)	18.452 (12.092)	34.491 (5.297)	12654,57 (8031)	28774,03 (13275)
$t_{1/2}$ (h)	29,0 (24)	18,2 (6)	11 (4)	15 (6)

$AUC_{0-t}$  = area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo dal tempo 0 al tempo dell'ultima concentrazione quantificabile;  $AUC_{inf}$  = area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo dal tempo 0 estrapolata all'infinito;  $C_{max}$  = concentrazione plasmatica massima;  $T_{max}$  = tempo per raggiungere la  $C_{max}$ ;  $t_{1/2}$  = emivita di eliminazione terminale apparente.

#### Distribuzione

Con EXPAREL liposomal, bupivacaina viene rilasciata dalla matrice liposomiale mediante un meccanismo complesso che comporta la riorganizzazione delle membrane lipidiche di barriera e la successiva diffusione del farmaco per un periodo di tempo prolungato. Dopo che bupivacaina è stata rilasciata da EXPAREL liposomal e viene assorbita a livello sistemico, si prevede che abbia una distribuzione identica a quella di qualsiasi formulazione in soluzione di bupivacaina HCl.

Bupivacaina si distribuisce in una certa misura a tutti i tessuti corporei, con concentrazioni elevate in organi altamente perfusi quali fegato, polmoni, cuore e cervello. La velocità e il grado di diffusione dipendono dal grado di legame delle proteine plasmatiche, dal grado di ionizzazione e dal grado di solubilità dei lipidi. Bupivacaina presenta un'elevata capacità di legame con le proteine (95%), prevalentemente con la glicoproteina  $\alpha 1$ -acida e anche con l'albumina a concentrazioni più elevate. Il legame di bupivacaina con le proteine plasmatiche è dipendente dalla concentrazione. Dopo la somministrazione EV, per bupivacaina è stato riportato in letteratura un rapporto di estrazione epatica pari a 0,37. Per bupivacaina è stato indicato un volume di distribuzione allo stato stazionario pari a 73 l.

## Metabolismo

Gli anestetici locali di tipo ammidico, come bupivacaina, vengono metabolizzati principalmente nel fegato per coniugazione con l'acido glucuronico. Bupivacaina è ampiamente metabolizzata, come evidenziato dalla quantità minima di farmaco progenitore presente nelle urine. Pipecolilxilidina (PPX) è il principale metabolita di bupivacaina; circa il 5% di bupivacaina viene convertito in PPX. Usando microsomi epatici nella formazione di PPX, è stato dimostrato che l'enzima epatico primario è il CYP3A4, benché il CYP2C19 e il CYP2D6 possano svolgere un ruolo minore. Anche l'idrossilazione dell'anello aromatico è una via metabolica principale che risulta in metaboliti minori. Si presume che i componenti lipidici del liposoma siano soggetti a una via metabolica simile ai lipidi fisiologici.

## Eliminazione

Il rene è il principale organo emuntore per la maggior parte degli anestetici locali e dei loro metaboliti. Solo il 6% di bupivacaina viene escreto immodificato nelle urine. Diversi parametri farmacocinetici degli anestetici locali possono venire significativamente alterati dalla presenza di malattia renale, da fattori che influenzano il pH urinario e dal flusso sanguigno renale. Sulla base di queste conoscenze, i medici devono usare cautela nella somministrazione di anestetici locali, incluso EXPAREL liposomal, a pazienti con malattia renale. Dai modelli farmacocinetici di popolazione basati sugli studi clinici con EXPAREL liposomal, la clearance varia da 22,9 L/h per gli studi di infiltrazione di ferite a 10,6 L/h nell'anestesia regionale e, data la cinetica flip-flop, rispecchia la velocità di assorbimento.

## Popolazioni particolari

### *Popolazione pediatrica*

I profili farmacocinetici di bupivacaina dopo la somministrazione di EXPAREL come blocco del campo mediante dose singola erano simili tra soggetti pediatrici e adulti in procedure chirurgiche corrispondenti. Nella Tabella 7 è riportato il riassunto dei parametri farmacocinetici quando EXPAREL viene somministrato come blocco del campo in procedure spinali o cardiotoraciche in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 6 anni.

**Tabella 7 Riepilogo dei parametri farmacocinetici per bupivacaina con EXPAREL e bupivacaina HCl**

N. studio	Popolazione	Farmaco in studio (dose)	C <sub>max</sub> globale (ng/mL)	T <sub>max</sub> (h) globale	AUC <sub>(0-t)</sub> (ng*h/mL)	AUC <sub>(0-inf)</sub> (ng*h/mL)
			Media (DS)	Mediana (min, max)	Media (DS)	Media (DS)
Procedure spinali						
319	Gruppo 1: 12 - <17 anni (N = 16)	EXPAREL 4 mg/kg	357 (121)	1,1 (0,3; 26,1)	9 043 (3 763)	14 246 (9 119)
	Gruppo 1: 12 - <17 anni (N = 15)	Bupivacaina 2 mg/kg	564 (321)	0,9 (0,3; 2,5)	5 233 (2 538)	5 709 (3 282)
	Gruppo 2: 6 - <12 anni (N = 2)	EXPAREL 4 mg/kg	320 (165)	7,4 (2,4; 12,3)	10 250 (5 957)	11 570 (7 307)
Procedure cardiotoraciche						
319	Gruppo 2: 6 - <12 anni (N = 21)	EXPAREL 4 mg/kg	447 (243)	22,7 (0,2; 54,5)	16 776 (7 936)	26 164 (28 038)

### *Popolazione anziana*

Nei modelli di farmacocinetica di popolazione basati sugli studi clinici sul blocco del nervo e l'infiltrazione nelle ferite è stata osservata una riduzione del 29% circa della clearance nei pazienti anziani che non è stata considerata clinicamente rilevante.

### *Compromissione epatica*

La presenza di patologia epatica può alterare in misura significativa diversi parametri farmacocinetici degli anestetici locali. Uno studio sulla somministrazione di EXPAREL liposomal a pazienti con patologia epatica da lieve a moderata ha riscontrato che non sono necessari aggiustamenti posologici in questi pazienti. Tuttavia, sulla base delle conoscenze relative agli anestetici locali di tipo ammidico come bupivacaina, i medici devono considerare che i pazienti con patologia epatica, in particolare quelli con patologia epatica grave, possono essere più suscettibili alle potenziali tossicità degli anestetici locali di tipo ammidico.

### *Compromissione renale*

Dall'analisi PK di popolazione sui dati degli studi clinici per EXPAREL liposomal in contesti di blocco del nervo non sono emersi effetti della compromissione renale di grado lieve o moderato. EXPAREL liposomal non è stato studiato in soggetti con severa compromissione renale.

### *Farmacocinetica di popolazione*

Sulla base dell'analisi PK di popolazione per il blocco del nervo periferico, l'età, il sesso, il peso corporeo e la razza non hanno avuto effetti clinicamente significativi sulla farmacocinetica di EXPAREL liposomal.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Non sono stati effettuati studi a lungo termine sugli animali per valutare il potenziale cancerogeno di bupivacaina. Il potenziale mutageno di bupivacaina non è stato determinato.

Bupivacaina attraversa la placenta. Bupivacaina ha prodotto tossicità dello sviluppo quando somministrata per via sottocutanea, a dosi clinicamente rilevanti, a femmine gravide di ratto e di coniglio. È stato osservato un aumento delle morti embriofetali nei conigli e una ridotta sopravvivenza della progenie nei ratti. L'effetto di bupivacaina sulla fertilità non è stato determinato.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Dierucoilfosfatidilcolina (DEPC)  
Dipalmitoilfosfatidilglicerolo (DPPG)  
Colesterolo per uso parenterale  
Tricaprilina  
Cloruro di sodio  
Acido fosforico  
Acqua per preparazioni iniettabili

### **6.2 Incompatibilità**

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

EXPAREL liposomal non deve essere diluito con acqua o altri agenti ipotonici, in quanto ciò causa la distruzione delle particelle liposomiali.

Antisettici topici, come iodopovidone, hanno dimostrato una forte interazione con EXPAREL liposomal quando le soluzioni vengono miscelate. Ciò a causa della natura di superficie attiva degli antisettici che interagiscono con i lipidi. Tuttavia, applicando gli antisettici topici sulla superficie cutanea e lasciandoli asciugare prima della somministrazione locale di EXPAREL liposomal, non si prevedono interazioni nella normale pratica clinica.

### **6.3 Periodo di validità**

Flaconcini chiusi: 2 anni.

#### Dopo la prima apertura

La stabilità chimico-fisica in uso di EXPAREL liposomal prelevato dai flaconcini e trasferito in siringhe di polipropilene è stata dimostrata per 48 ore se conservato in frigorifero (2°C – 8°C) o per 6 ore se conservato a temperatura ambiente (sotto i 25°C). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere superiori a 24 ore a una temperatura di 2°C – 8°C salvo che l'apertura sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

#### Dopo la diluizione

La stabilità chimico-fisica in uso di EXPAREL liposomal quando viene miscelato con altre formulazioni di bupivacaina è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 25°C). Quando miscelato con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o Ringer lattato, la stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 4 ore quando conservato in frigorifero (2°C – 8°C) e a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 25°C). Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Flaconcini chiusi: conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

I flaconcini chiusi di EXPAREL liposomal possono essere conservati anche a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 25°C) per un massimo di 30 giorni. I flaconcini non devono essere riposti nuovamente in frigorifero.

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura vedere paragrafo 6.3.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcini in vetro tipo I monouso da 10 mL o 20 mL, con tappo in gomma butilica grigia rivestito in etilene tetrafluoroetilene e sigillo a strappo sollevabile in alluminio/polipropilene.

Disponibile in confezioni da 4 o 10 flaconcini.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

I flaconcini di EXPAREL liposomal sono solo monouso.

I flaconcini di EXPAREL liposomal devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione. Capovolgerli delicatamente diverse volte per ottenere la ri-sospensione delle particelle nella dispersione immediatamente prima del prelievo dal flaconcino.

EXPAREL liposomal deve essere somministrato con un ago del diametro di 25 gauge o superiore per mantenere l'integrità strutturale delle particelle di bupivacaina liposomiale.

EXPAREL liposomal può essere somministrato nella dispersione pronta all'uso o diluito fino a una concentrazione di 0,89 mg/mL (ovvero 1:14 diluizione per volume) con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o Ringer lattato.

Il volume mediano infiltrato per le procedure spinali nello Studio 319 (31 cm x 2 lati x 3 strati / 1,5 mL di infiltrato per ogni cm) era di 124 mL. Il volume mediano infiltrato per le procedure cardiache nello Studio 319 (13 cm x 2 lati x 3 strati / 1,5 mL di infiltrato per ogni cm) era di 52 mL.

Bupivacaina cloridrato (formulazioni a rilascio immediato) può essere somministrata in concomitanza nella stessa siringa purché il rapporto tra la dose in milligrammi della soluzione di bupivacaina HCl ed EXPAREL liposomal non sia superiore a 1:2. La quantità totale di bupivacaina HCl ed EXPAREL liposomal in co-somministrazione non deve superare gli equivalenti di 400 mg di bupivacaina HCl negli adulti. La quantità di bupivacaina presente in EXPAREL liposomal è espressa come base libera di bupivacaina, pertanto nel calcolare la dose totale di bupivacaina per la co-somministrazione, la quantità di bupivacaina di EXPAREL liposomal deve essere convertita nell'equivalente di bupivacaina HCl moltiplicando la dose di EXPAREL liposomal per un fattore di 1,128.

Nel preparare una miscela di EXPAREL liposomal con bupivacaina o soluzione salina o entrambe, la sequenza in cui i componenti vengono combinati è irrilevante.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pacira Ireland Ltd  
Unit 13  
Classon House  
Dundrum Business Park  
Dundrum,  
Dublin 14  
D14W9Y3  
Irlanda

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1489/001  
EU/1/20/1489/002  
EU/1/20/1489/003  
EU/1/20/1489/004

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 16 novembre 2020

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Millmount Healthcare Limited  
Block-7  
City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath  
K32 YD60  
Irlanda

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa.

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CONFEZIONE ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato bupivacaina

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino da 10 mL di dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato contiene 133 mg di bupivacaina.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene inoltre: dipalmitoilfosfatidilglicerolo (DPPG), dierucoilfosfatidilcolina (DEPC), colesterolo per uso parenterale, tricaprilina, cloruro di sodio, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato

4 flaconcini da 10 mL

10 flaconcini da 10 mL

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Flaconcino monouso

Infiltrazione/uso perineurale

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

#### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Per il periodo di validità dopo la prima apertura e per ulteriori informazioni sulla conservazione leggere il foglio illustrativo.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pacira Ireland Ltd  
Unit 13  
Classon House  
Dundrum Business Park  
Dundrum,  
Dublin 14  
D14W9Y3  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1489/001 4 flaconcini da 10 mL  
EU/1/20/1489/002 10 flaconcini da 10 mL

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **CONFEZIONE ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato bupivacaina

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni flaconcino da 20 mL di dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato contiene 266 mg di bupivacaina.

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene inoltre: dipalmitoilfosfatidilglicerolo (DPPG), dierucoilfosfatidilcolina (DEPC), colesterolo per uso parenterale, tricaprilina, cloruro di sodio, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato

4 flaconcini da 20 mL

10 flaconcini da 20 mL

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Flaconcino monouso

Infiltrazione/uso perineurale

#### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

#### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

#### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero. Non congelare.

Per il periodo di validità dopo la prima apertura e per ulteriori informazioni sulla conservazione leggere il foglio illustrativo.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Pacira Ireland Ltd  
Unit 13  
Classon House  
Dundrum Business Park  
Dundrum,  
Dublin 14  
D14W9Y3  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/20/1489/003 4 flaconcini da 20 mL  
EU/1/20/1489/004 10 flaconcini da 20 mL

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC  
SN  
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato  
bupivacaina  
infiltrazione/uso perineurale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

133 mg/10 mL

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**ETICHETTA DEL FLACONCINO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato  
bupivacaina  
infiltrazione/uso perineurale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

266 mg/20 mL

**6. ALTRO**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

**EXPAREL liposomal 133 mg/10 mL dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato**

**EXPAREL liposomal 266 mg/20 mL dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato**  
bupivacaina

**Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è EXPAREL liposomal e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere EXPAREL liposomal
3. Come le sarà somministrato EXPAREL liposomal
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare EXPAREL liposomal
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è EXPAREL liposomal e a cosa serve

EXPAREL liposomal è un anestetico locale che contiene il principio attivo bupivacaina.

EXPAREL liposomal si usa negli adulti per ridurre il dolore avvertito in una parte specifica del corpo dopo un intervento chirurgico (ad esempio intervento chirurgico all'articolazione del ginocchio o della spalla).

EXPAREL liposomal si usa anche negli adulti e nei bambini di età pari o superiore a 6 anni per ridurre il dolore avvertito in ferite di piccole-medie dimensioni dopo un intervento chirurgico.

#### 2. Cosa deve sapere prima di ricevere EXPAREL liposomal

**NON** deve ricevere questo medicinale:

- se è allergico a bupivacaina (o ad altri anestetici locali simili) o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio illustrativo);
- se è in gravidanza e ha bisogno che le venga iniettato un anestetico locale nella parte superiore della vagina vicino alla cervice. Bupivacaina può causare gravi danni al nascituro, se usata a tale scopo;
- in un vaso sanguigno o nelle articolazioni.

#### Avvertenze e precauzioni

EXPAREL liposomal non deve essere usato in interventi estesi all'addome, ai vasi sanguigni e al torace.

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere EXPAREL liposomal se:

- se ha un problema cardiaco;
- se ha problemi al fegato o ai reni.

L'uso di EXPAREL liposomal può causare una perdita temporanea della sensibilità o del movimento. Potrebbe notare una differenza nella sua capacità di percepire le cose o di muoversi normalmente per un periodo fino a 5 giorni dopo la somministrazione del medicinale.

Con l'uso di altri anestetici locali sono state talvolta riportate le seguenti condizioni:

- Reazioni allergiche

Dopo la somministrazione di un anestetico locale, in rari casi possono verificarsi reazioni allergiche. I segni di reazioni allergiche cui prestare attenzione includono: orticaria o eruzione cutanea, gonfiore attorno agli occhi, gonfiore di viso, labbra, bocca o gola, respiro corto o difficoltà respiratorie, sensazione di capogiro o svenimento, oppure febbre. Se dopo la somministrazione di EXPAREL liposomal nota uno qualsiasi di questi sintomi, **chieda urgentemente assistenza medica** poiché in rari casi queste reazioni possono diventare potenzialmente fatali (vedere anche paragrafo 4 di questo foglio illustrativo).

- Condizioni neurologiche

Talvolta può verificarsi anche tossicità a livello del sistema nervoso centrale. I primi segni di ciò possono includere: irrequietezza, ansia, difficoltà a parlare, sensazione di testa leggera, nausea o vomito, intorpidimento e formicolio della bocca e delle labbra, gusto metallico, tinnito (ovvero ronzio nelle orecchie), capogiri, vista annebbiata, tremori o contrazioni, depressione, sonnolenza. **Chieda urgentemente assistenza medica** se dopo la somministrazione di EXPAREL liposomal nota uno qualsiasi di questi sintomi. Effetti indesiderati più gravi dovuti a una somministrazione eccessiva di bupivacaina includono attacchi epilettici (convulsioni), perdita di coscienza e attacco cardiaco (vedere anche paragrafo 4 di questo foglio illustrativo).

- Condizioni cardiovascolari

Talvolta, dopo l'uso di anestetici locali, possono verificarsi anche condizioni cardiovascolari. I segni cui prestare attenzione includono: battito cardiaco anormale/irregolare, bassa pressione arteriosa, svenimento, capogiri o sensazione di testa leggera, affaticamento (stanchezza), respiro corto o dolore toracico. Talvolta può verificarsi anche un attacco di cuore. **Chieda urgentemente assistenza medica** se dopo la somministrazione di EXPAREL liposomal nota uno qualsiasi di questi sintomi (vedere anche paragrafo 4 di questo foglio illustrativo).

- Metaemoglobinemia

La metaemoglobinemia è un disturbo del sangue che colpisce i globuli rossi. Questa condizione può verificarsi immediatamente o alcune ore dopo l'uso di anestetici locali. I segni e i sintomi cui prestare attenzione includono: pallore cutaneo o colorito grigio/bluastro, respiro corto, sensazione di testa leggera o svenimento, confusione, palpitazioni o dolore al torace. **Chieda urgentemente assistenza medica** se dopo la somministrazione di EXPAREL liposomal nota uno qualsiasi di questi sintomi. Talvolta la metaemoglobinemia può causare sintomi più gravi come battito cardiaco irregolare, convulsioni, coma e persino morte (vedere anche paragrafo 4 di questo foglio illustrativo).

- Condrolisi

In pazienti che hanno ricevuto anestetici locali per infusione intra-articolare è stata osservata condrolisi (distruzione della cartilagine delle articolazioni ossee). EXPAREL liposomal non deve essere usato per infusione intra-articolare.

## **Bambini e adolescenti**

EXPAREL liposomal non deve essere usato nei bambini di età inferiore a 6 anni per ridurre il dolore avvertito in ferite di piccole-medie dimensioni dopo un intervento chirurgico. Questo medicinale non è stato studiato in questo gruppo d'età.

EXPAREL liposomal non deve essere usato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni per ridurre il dolore in una parte specifica del corpo dopo un intervento chirurgico (ad esempio intervento chirurgico all'articolazione del ginocchio o della spalla). Questo medicinale non è stato studiato in questo gruppo d'età.

## **Altri medicinali ed EXPAREL liposomal**

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale.

L'assunzione concomitante di alcuni medicinali può essere dannosa. In particolare, informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti:

- nitrati/nitriti – nitroglicerina, nitroprussiato, ossido di azoto, ossido di diazoto;
- anestetici locali – benzocaina, lidocaina, bupivacaina, mepivacaina, tetracaina, prilocaina, procaina, artocaina, ropivacaina;
- antiaritmici – medicinali usati per trattare un battito cardiaco irregolare (aritmia) come lidocaina e mexiletina;
- medicinali antitumorali – ciclofosfamide, flutamide, rasburicasi, isofamide, idrossiurea;
- antibiotici – dapsona, sulfonamidi, nitrofurantoina, acido para-aminosalicilico;
- antimalarici – cloroquina, primachina, chinina;
- anticonvulsivanti – fenitoina, acido valproico, fenobarbital;
- altri medicinali – acetaminofene (paracetamolo), metoclopramide (per problemi di stomaco e contro la nausea), sulfasalazina (per condizioni infiammatorie), iodopovidone (antisettico topico).

Se ha dubbi su uno qualsiasi di questi medicinali, si rivolga al medico.

## **Gravidanza e allattamento**

EXPAREL liposomal **NON** è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, informi il medico o l'infermiere prima di ricevere questo medicinale.

EXPAREL liposomal passa nel latte materno a livelli molto bassi e potrebbe causare reazioni avverse serie nel bambino. Chieda consiglio al medico prima di allattare al seno. Il medico deciderà se deve interrompere l'allattamento o se questo medicinale non le deve essere somministrato.

## **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

EXPAREL liposomal può alterare la sua capacità di percepire le cose o di muoversi normalmente per un periodo fino a 5 giorni dopo la somministrazione del medicinale. Se presenta uno qualsiasi di questi effetti indesiderati, non deve guidare veicoli o utilizzare strumenti o macchinari.

## **EXPAREL liposomal contiene sodio**

Questo medicinale contiene 21 mg di sodio (componente principale del sale da cucina) in ogni flaconcino da 10 mL e 42 mg in ogni flaconcino da 20 mL. Questo equivale rispettivamente all'1,1% e al 2,1% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata con la dieta di un adulto.

### **3. Come le sarà somministrato EXPAREL liposomal**

EXPAREL liposomal le sarà somministrato dal medico nel corso dell'intervento chirurgico.

La dose raccomandata che riceverà sarà decisa dal medico, in base al tipo di sollievo dal dolore di cui ha bisogno e alla parte del corpo in cui il medicinale sarà iniettato. La dose dipenderà anche dalle dimensioni del sito chirurgico e dalle sue condizioni fisiche.

EXPAREL liposomal le sarà somministrato mediante iniezione. Il medico inietterà EXPAREL liposomal in una delle seguenti sedi:

- il sito dell'intervento chirurgico;
- in prossimità ai nervi che sostengono l'area del corpo interessata dall'intervento.

#### **Se riceve più EXPAREL liposomal di quanto deve**

EXPAREL liposomal deve essere usato da medici esperti che controlleranno la sua pressione arteriosa, frequenza cardiaca, frequenza respiratoria e stato di coscienza e la monitoreranno per eventuali segni indicativi del fatto che lei ha ricevuto una quantità eccessiva di bupivacaina dopo la somministrazione di EXPAREL liposomal.

**Chieda urgentemente assistenza medica** se dopo la somministrazione di EXPAREL liposomal nota uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati (vedere anche paragrafo 4 di questo foglio illustrativo). Si tratta di segni che indicano che ha ricevuto una dose eccessiva di bupivacaina.

- Attacchi epilettici (convulsioni)
- Perdita di coscienza
- Sensazione di irrequietezza o ansia
- Difficoltà a parlare
- Sensazione di capogiri o di testa leggera
- Nausea o vomito
- Intorpidimento e formicolio della bocca e delle labbra
- Alterazioni della vista, dell'udito o del gusto
- Tremori o contrazioni
- Sensazione di sonnolenza, confusione o di non essere completamente vigili
- Aumento o diminuzione della pressione arteriosa
- Aumento o diminuzione della frequenza cardiaca.

#### **Se salta una dose di EXPAREL liposomal**

È improbabile che lei salti una dose. EXPAREL liposomal le sarà somministrato dal medico una sola volta (durante l'intervento chirurgico).

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

**Chieda urgentemente assistenza medica** se sviluppa uno qualsiasi dei seguenti effetti indesiderati gravi segnalati con l'uso di altri anestetici locali (vedere paragrafo 2):

- battito cardiaco anormale/irregolare, bassa pressione arteriosa, svenimento, capogiro o testa leggera, affaticamento, respiro corto, dolore toracico, arresto cardiaco (sintomi di reazione cardiovascolare);
- irrequietezza, ansia, difficoltà a parlare, sensazione di testa leggera, nausea o vomito, intorpidimento o formicolio della bocca e delle labbra, gusto metallico, tinnito (ronzio nelle orecchie), capogiro, visione offuscata, tremori o spasmi, depressione, sonnolenza, attacchi epilettici (sintomi di reazione del sistema nervoso centrale);
- orticaria o eruzione cutanea, gonfiore attorno agli occhi, gonfiore di viso, labbra, bocca o gola, respiro corto o difficoltà respiratorie, battito cardiaco accelerato, nausea, vomito, sensazione di capogiro o svenimento, oppure febbre (sintomi di reazione allergica);
- pallore cutaneo o colorito grigio/bluastro, respiro corto, sensazione di testa leggera o di svenimento, confusione, palpitazioni, dolore toracico, battito cardiaco irregolare, convulsioni o coma (sintomi di metaemoglobinemia).

**Altri effetti indesiderati possono includere:**

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- alterazione del senso del gusto;
- stitichezza;
- nausea o vomito;
- perdita di sensibilità orale.

**Non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100):

- sensazione di calore;
- lividi generali o cadute;
- risultati anomali agli esami del sangue;
- dolore alle articolazioni;
- mobilità ridotta o movimenti involontari/incontrollati del corpo;
- traumatismo, dolore, spasmi, contrazioni o debolezza dei muscoli;
- sensazione di bruciore;
- mal di testa;
- perdita di sensibilità;
- prurito cutaneo o irritazione cutanea.

**Rari** (possono interessare fino a 1 persona su 1 000):

- fastidio addominale, gonfiore addominale o indigestione;
- diarrea;
- bocca secca, difficoltà o dolore durante la deglutizione;
- prurito all'interno della bocca;
- eccesso di saliva in bocca;
- brividi;
- dolore (nell'addome, nella sede della ferita, a livello dei muscoli, dell'inguine, alle mani o ai piedi);
- gonfiore alle caviglie, ai piedi, alle gambe o alle articolazioni;
- rigidità delle articolazioni;
- anomalie all'ECG;

- sangue fresco dall'ano, generalmente con le feci;
- sensazione di stanchezza;
- paralisi parziale;
- difficoltà respiratorie;
- arrossamento cutaneo o della zona attorno alla ferita;
- complicanze (ad es. rossore, gonfiore, dolore) alla sede della ferita;
- sudorazione eccessiva;
- decolorazione delle unghie.

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- incapacità di urinare (svuotare completamente o parzialmente la vescica);
- inefficacia di EXPAREL liposomal.

Alcuni degli effetti indesiderati di cui sopra possono essere osservati più spesso nei bambini e negli adolescenti di età pari o superiore a 6 anni.

### **Effetti indesiderati aggiuntivi osservati nei bambini e negli adolescenti di età pari o superiore a 6 anni**

**Molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- anemia

**Comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- sensazione di formicolio;
- perdita dell'udito;
- respiro accelerato;
- risveglio ritardato dall'anestesia.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il [sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare EXPAREL liposomal**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flaconcino dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.

EXPAREL liposomal può essere conservato anche a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 25°C) per un massimo di 30 giorni in flaconcini chiusi e sigillati. I flaconcini non devono essere riposti nuovamente in frigorifero.

### Dopo la prima apertura

La stabilità chimico-fisica in uso di EXPAREL liposomal prelevato dai flaconcini e trasferito in siringhe di polipropilene è stata dimostrata per 48 ore se conservato in frigorifero (2°C – 8°C) o per 6 ore se conservato a temperatura ambiente (sotto i 25°C). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione

in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere superiori a 24 ore a una temperatura di 2°C – 8°C salvo che l'apertura sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

#### Dopo la diluizione

La stabilità chimico-fisica in uso di EXPAREL liposomal quando viene miscelato con altre formulazioni di bupivacaina è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 25°C). Quando miscelato con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o Ringer lattato, la stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 4 ore quando conservato in frigorifero (2°C – 8°C) e a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 25°C). Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene EXPAREL liposomal**

Il principio attivo è bupivacaina. Ogni mL contiene 13,3 mg di bupivacaina in una dispersione liposomiale per preparazione iniettabile a rilascio prolungato.

Ogni flaconcino da 10 mL di dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato contiene 133 mg di bupivacaina in base libera.

Ogni flaconcino da 20 mL di dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato contiene 266 mg di bupivacaina in base libera.

Gli altri ingredienti sono: dierucoilfosfatidilcolina (DEPC), dipalmitoilfosfatidilglicerolo (DPPG), colesterolo per uso parenterale, tricaprilina, cloruro di sodio, acido fosforico e acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di EXPAREL liposomal e contenuto della confezione**

EXPAREL liposomal è una dispersione per preparazione iniettabile a rilascio prolungato di colore da bianco a biancastro.

È disponibile in flaconcini in vetro tipo I monouso da 10 mL o 20 mL, con tappo in gomma butilica grigia rivestito in etilene tetrafluoroetilene e sigillo a strappo sollevabile in alluminio/polipropilene.

Ogni confezione contiene 4 o 10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Pacira Ireland Ltd  
Unit 13  
Classon House  
Dundrum Business Park  
Dundrum,  
Dublin 14  
D14W9Y3  
Irlanda

## **Produttore**

Millmount Healthcare Limited  
Block-7, City North Business Campus  
Stamullen, Co. Meath  
K32 YD60  
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

## **Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

---

## **Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:**

Importante: prima di usare il medicinale, consultare il Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP).

Ogni flaconcino di EXPAREL liposomal è solo monouso.

I flaconcini chiusi di EXPAREL liposomal devono essere conservati in frigorifero a una temperatura compresa tra 2°C e 8°C. EXPAREL liposomal non deve essere congelato.

I flaconcini chiusi e sigillati di EXPAREL liposomal possono anche essere conservati a temperatura ambiente (inferiore a 25°C) per un massimo di 30 giorni. I flaconcini non devono essere riposti nuovamente in frigorifero.

### Dopo la prima apertura

La stabilità chimico-fisica in uso di EXPAREL liposomal prelevato dai flaconcini e trasferito in siringhe di polipropilene è stata dimostrata per 48 ore se conservato in frigorifero (2°C – 8°C) o per 6 ore se conservato a temperatura ambiente (sotto i 25°C). Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore e non devono essere superiori a 24 ore a una temperatura di 2°C – 8°C salvo che l'apertura sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

### Dopo la diluizione

La stabilità chimico-fisica in uso di EXPAREL liposomal quando viene miscelato con altre formulazioni di bupivacaina è stata dimostrata per 24 ore a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 25°C). Quando miscelato con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o Ringer lattato, la stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 4 ore quando conservato in frigorifero (2°C – 8°C) e a temperatura ambiente (a temperatura inferiore a 25°C). Da un punto di vista microbiologico, salvo che il metodo di diluizione precluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se non usato immediatamente, i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

I flaconcini di EXPAREL liposomal devono essere ispezionati visivamente prima della somministrazione. Devono essere capovolti delicatamente per ottenere la ri-sospensione delle particelle nella dispersione immediatamente prima del prelievo dal flaconcino. Se il contenuto si è depositato, è possibile che sia necessario capovolgere il flaconcino più volte.

EXPAREL liposomal è destinato esclusivamente alla somministrazione in dose singola. La dose massima non deve superare i 266 mg (20 mL). La dose raccomandata per l'infiltrazione locale dipende

dalle dimensioni del sito chirurgico, dal volume necessario a coprire l'area e da fattori specifici relativi al paziente che possono influenzare la sicurezza di un anestetico locale di tipo ammidico (vedere paragrafo 4.2 del RCP).

EXPAREL liposomal può essere somministrato nella dispersione pronta all'uso o diluito fino a una concentrazione di 0,89 mg/mL (ovvero 1:14 diluizione per volume) con soluzione di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%) o Ringer lattato. EXPAREL liposomal non deve essere miscelato con altri medicinali, né diluito con acqua o altri agenti ipotonici, in quanto ciò causa la distruzione delle particelle liposomiali.

EXPAREL liposomal è un preparato liposomiale e non deve essere usato in modo intercambiabile con altre formulazioni di bupivacaina. Bupivacaina cloridrato (formulazioni a rilascio immediato) ed EXPAREL liposomal possono essere somministrati in concomitanza nella stessa siringa purché il rapporto tra la dose in milligrammi della soluzione di bupivacaina ed EXPAREL liposomal non sia superiore a 1:2. La quantità totale di bupivacaina HCl ed EXPAREL liposomal in co-somministrazione non deve superare gli equivalenti di 400 mg di bupivacaina HCl negli adulti. La quantità di bupivacaina presente in EXPAREL liposomal è espressa come base libera di bupivacaina, pertanto nel calcolare la dose totale di bupivacaina per la co-somministrazione, la quantità di bupivacaina di EXPAREL liposomal deve essere convertita nell'equivalente di bupivacaina HCl moltiplicando la dose di EXPAREL liposomal per un fattore di 1,128.

Si consiglia cautela nella somministrazione concomitante di EXPAREL liposomal e bupivacaina HCl, soprattutto in aree ad alta vascolarizzazione dove si prevede un più elevato assorbimento sistemico (vedere paragrafo 4.4 del RCP).

EXPAREL liposomal può essere somministrato dopo lidocaina con un ritardo pari o superiore a 20 minuti.

Quando si applica un antisettico topico come iodopovidone, lasciare asciugare la sede prima di somministrare EXPAREL liposomal nella stessa sede. EXPAREL liposomal non deve entrare a contatto con antisettici come iodopovidone in soluzione.

EXPAREL liposomal deve essere iniettato lentamente (generalmente 1-2 mL per iniezione) usando un ago del diametro di 25 gauge o superiore. Durante la somministrazione, il sito chirurgico deve essere aspirato di sovente, quando clinicamente appropriato, per verificare che non sia presente sangue e minimizzare il rischio di un' accidentale iniezione intravascolare.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.